

同種肺移植に関する実験的研究,特に移植手技,移植免疫反応抑制法ならびに移植肺機能に関する研究

著者	藤村 重文
号	461
発行年	1967
URL	http://hdl.handle.net/10097/18359

氏 名（本籍）	ふじ 藤	むら 村	しげ 重	ふみ 文
学 位 の 種 類	医	学	博	士
学 位 記 番 号	医	博	第	4 6 1 号
学位授与年月日	昭和 4 2 年 3 月 2 4 日			
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当			
研究科専門課程	東北大学大学院医学研究科 (博士課程) 外科学専攻			

学 位 論 文 題 目 同種肺移植に関する実験的研究，特に移植手
技，移植免疫反応抑制法ならびに移植肺機能
に関する研究

(主 査)

論文審査委員 教授 鈴 木 千賀志 教授 葛 西 森 夫

教授 榎 哲 夫

論文内容要旨

研究目的

同種腎移植は既に臨床応用の域に達したに拘らず、肺移植はまだ数例の臨床報告がみられるに過ぎずまだ実験的研究の段階を出ていない。その理由は、同種肺移植においては他種臓器移植の場合と同様、移植免疫反応抑制法に関して根本的に未解決な問題を抱えているほか、肺の解剖学的並に機能的特殊性により移植肺の保存法、移植手技および移植肺機能の保持等に関して問題が残されているためである。我々は肺不全を伴う重症肺疾患々々に対する究極的な治療法として肺移植を取り上げ、その基礎的研究をおこなっているが、著者は同種肺移植手技および移植における免疫反応抑制法を中心に研究し、併わせて移植肺の機能についても検討した。

研究方法

雑種成犬132頭を用いて右あるいは左肺同種移植をおこない、移植免疫反応を抑制するために代謝拮抗剤Methotrexate(MTX), Imuran(IM) および副腎ステロイドを投与し、その効果を生存期間、末梢血液像および移植肺の病理組織学的所見の面から検討を加えると共にMTX投与例にみられる副作用を防止するために同薬剤投与後24時間以内にFolinic acid(Leucovorin, LV)を筋注するMTXとLVの併用療法も試み、更らに移植免疫反応を強力に抑制するために抗免疫剤を投与しながら肺提供犬の脾細胞の注入も試みた。また移植肺の機能を評価するために術後7頭について対側肺動脈閉塞試験をおこない、この成績と¹³¹IMAAによる肺シンチグラムおよびX線検査所見と対比検討した。

結果並に考按

同種肺移植における手技上の問題点は、自家肺移植の場合と同様に肺静脈吻合部における血栓形成と気管支吻合部における狭窄の発生であるが著者は、従来の静脈吻合法を次の如く改良した。左肺移植の際には、受者の3本の肺静脈を起始部において別々に切断し、そこに生じた2個の左房壁橋梁を離断して吻合口を拡大すると共に、移植肺は肺静脈を左房壁と共に可及的中枢側で切断して吻合部を肺静脈起始部より遠位におく術式を考案した。これによつて血栓形式による死亡を19頭中1頭に低下させることが出来た。気管支の吻合法に関しては、提供犬の方は気管支を出来るだけ長く残して切断し、これを受者の気管分枝部直下に吻合することが気管支閉塞防止上合理的であると考えた。移植免疫反応の機序については、未だ解明されていない点が多いが、抗腫瘍剤、特に代謝拮抗剤が移植免疫反応を抑制する作用を有する事実が知られているので、著者は同種肺移植犬2頭にMTX0.05mg/Kg連日投与、13頭に0.1mg/Kg隔日投与し、また16頭に

はIMを最初5~7mg/Kg 連日投与し、逐次減量した。MTX 投与群においては、投与開始後1週以内に嘔吐、下痢、下血等の胃腸障害を呈したものが多く、15頭中6頭は副作用で死亡した。これら15頭の平均生存期間は、23.8日であつたが、移植肺の組織学的検査において免疫反応の強力な抑制効果が窺われた。これに対して無処置の対照犬9頭は、3週以内に全例死亡し、平均生存期間は10.3日に過ぎなかつた。またIM投与群は平均31.6日生存した。MTXの免疫反応抑制効果を保持しながら副作用を防止する方法として、10頭にMTX 0.1~0.3mg/Kg 隔日投与し、投与後24時間以内にLV3mg筋注したが、この群では副作用を著るしく減ずることが出来たが、組織学的所見から移植免疫反応抑制効果がMTX群に較べてやゝ劣り、生存期間は平均20.8日にとどまつた。次に免疫反応抑制処置を施している移植肺の機能についてみると、肺シンチグラムおよび肺動脈造影による肺血行動態検査成績では、移植肺は血流の減少が著るしく、移植肺のみの機能を評価することは困難なので、対側肺動脈閉塞試験をおこなつて閉塞前後の血液ガス所見および呼吸循環動態の変動を検討した。閉塞後においては、心拍出量および肺胞換気量が減少するために動静脈血の PO_2 の低下、 PCO_2 の上昇がおこり、呼吸調節機構を刺激して分時換気量が増加することによつて平衡を保ち、分時換気量の増加による呼吸筋労作によつて O_2 摂取量、 CO_2 排泄量が増加するという一種の運動負荷の状態にあり、一方移植肺においては、閉塞前はいちじるしく減少していた血流量が、肺動脈圧の上昇によつて増量して十分量の O_2 摂取および CO_2 排泄が可能となると推論された。以上により移植免疫反応抑制下の移植肺は、一定期間は十分な機能を保持しているものと考えられたが、長期生存犬における病理組織学的検査により移植肺では拒否反応は徐々に進行して次第に荒廃をきたすものと考えられた。そこで、著者は免疫学的寛容性の人為的獲得を目指して、移植1週前からIMを投与して予め免疫能力を低下せしめておくとともに、移植時肺提供犬の脾細胞($4.4 \sim 3.20 \times 10^8$)を血液300~500ccに混じて静脈内に注入する方法を12頭に試み、うち5頭は脾臓摘出術も併わせおこなつた。平均生存期間は脾細胞注入非脾群7頭では38.8日で従来の成績に較べて有意の延長効果をみとめ、循環リンパ球数も長期に亘つて抑制される傾向を示し、組織学的にもその有効性を確認した。しかしながら脾細胞注入脾群においては、平均生存期間は39.8日と延長したが肺感染の機会が多くみられ、循環リンパ球数の経時的変動および移植肺の組織学的所見からは有効性を即断しがたかつた。いずれにしても生存期間は延長したが、術後77日に急激に拒否反応が発生したものもあり、永久的な寛容性獲得には今後更に研究を進めなければならない。

結 語

132頭の雑種成犬を用いて同種肺移植実験をおこない、移植手技に関して従来の肺静脈および気管支吻合法に対して改良せる手技を考案し、移植肺機能については、免疫反応抑制下の移植肺は一定期間は個体維持に十分な機能を発揮することを確認した。また移植免疫反応抑制法については、移植時に肺提供犬の脾細胞注入を試みその有効性を確かめたが永久的な寛容性獲得は不可能であつた。

審 査 結 果 の 要 旨

同種肺移植においては、他臓器移植と同様に、移植免疫反応の抑制ないし阻止が最大の課題であるほか、移植肺の入手および保存、移植手技、および移植肺の病態生理の解明等、多くの重要な問題が未解決のまま残されている。著者は、百数十頭におよぶ多数の雑種成犬を用いて左肺または右肺の同種移植実験をおこない、上記諸問題のうちのいくつかと取り組み、その解決をはかろうと試みた。

同種肺移植の手技に関しては、肺静脈吻合部における血栓形成が直接死因となることが多く、また気管支吻合部の炎症性または壊壊性狭窄は、気管支分泌物の排出を妨げて肺機能の低下をきたすのみならず、細菌感染を招いて移植、肺組織を荒蕪せしめる。著者は、これらの対策として、従来の自家肺移植手技を改良して左肺同種移植においては、肺受犬の肺静脈を、その基部で別々に切断し、そこに生じた肺静脈間橋梁を切離して吻合口の拡大をはかり、また肺提供犬の肺静脈を、基部周囲の左房壁で可及的大きく切断して心房カフを作成し、これを肺受犬の肺静脈根部に吻合する術式を考察し、また気管支は、提供犬から成るべく長く切断して受犬の気管支分岐部直下に吻合した。これにより術後合併症の発生を著しく減少せしめることに成功し、同種肺移植手技を確立した。

また著者は、移植免疫反応抑制法として、普通用いられているMethotrexate (MTX) およびImuran等の代謝拮抗剤と副腎ステロイド等のいわゆるimmunosuppressive drugsの投与のほか、MTXの強力な抗免疫作用を保持せしめながら、その副作用を防止することを狙って、Folinic acid (Leucovorin) が葉酸代謝経路においてMTXによつて阻害されずにプリン合成系の前駆体へ炭素分子を供給し得る性質を有することに着目して、これをMTX投与後24時間以内に投与するMTX-LV併用法も試み、移植肺の生着期間をある程度延長せしめることに成功し、更らに強力な免疫反応抑制法として、免疫学的寛容性の獲得を目指して、術前Imuranを投与するとともに、移植時提供犬の脾細胞の静脈内注入およびこれに加えて脾剝出術を併わせおこなう方法を試み、前者は、移植犬の生存期間、術後循環リンパ球数の変動および移植肺の組織学的検査による拒否反応出現の度合等からみて、従来の免疫反応抑制法に較べていちじるしく優れていることを認めた。

移植肺では、全神経が切断されたため、細気管支および細血管は攣縮を起こし、air trapping および肺血管抵抗の増大をきたしているもので、Bronchospirometryおよび肺scanningの成績では、移植肺の機能はみかけ上著しく低下しているが、対側肺動脈を閉塞して肺動脈圧を上昇せしめると、移植肺の血流が増陸して、移植肺のみで個体の生命維持に十分な機能を発揮することができることを確かめたと述べている。

以上の成績は、同種肺移植手技、免疫反応抑制法および移植肺機能の評価法に関して一步前進をもたらした肺移植の研究の今後の発展に寄与するところが大きい。よつて本論文は学位を授与するに値するものと認める。